

⑫ 公開特許公報(A) 平4-169540

⑬ Int.Cl.⁵

A 61 K 49/02
C 07 F 13/00

識別記号

B
Z

片内整理番号

8415-4C
8217-4H

⑭ 公開 平成4年(1992)6月17日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 腎機能測定用の既放射能標識テクネチウムキレート注射剤の製造方法

⑯ 特 願 平2-296563

⑰ 出 願 平2(1990)10月31日

⑱ 発 明 者 近 藤 進

千葉県市原市泉台3丁目8番地13

⑲ 発 明 者 岡 野 栄

千葉県君津郡袖ヶ浦町代宿98 住友化学袖ヶ浦社宅2406号

⑳ 発 明 者 東 眞

千葉県市原市西広750番地

㉑ 出 願 人 日本メジジックス

兵庫県西宮市六湛寺町9番8号

株式会社

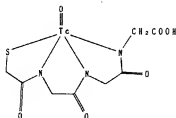
明 細 書

1. 発明の名称

腎機能測定用の既放射能標識テクネチウムキレート注射剤の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 式:



で表わされる化合物を含む既放射能標識テクネチウムキレート注射剤の下記工程よりなる製造方法。

(a) (イ) $\text{HSCl}_2\text{CO}-\text{NHCH}_2\text{CO}-\text{NHCH}_2\text{CO}-\text{NHCH}_2\text{COOH}$ (メ

ルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン: H₂G3)

ロ) 水溶性還元剤

ハ) 該水溶性還元剤1モル当り70モル以上の水溶性安定化剤

ニ) 適当な過テクネチウム酸塩をpH8~11の条件下で混合させ:

(b) 工程(a)の混合物を90℃~140℃の温度範囲内で加熱する工程。

(2) 水溶性還元剤が第一スズ塩である特許請求の範囲第1項記載の方法。

(3) 水溶性安定化剤が、アスコルビン酸及びエリトルビン酸ならびに薬学上許容し得るそれらの塩もしくはエステルからなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は動的腎機能イメージング法を用いて腎機能を調べる分野において利用する化合物の製造方法に関する。より詳細には、本発明はテクネチウム-99mで既放射能標識したキレートを使用する腎臓系のイメージング剤の製造方法に関する。

〔従来の技術〕

腎臓は体液組成の恒常性維持を司る重要な臓器である。腎臓の基本的構成単位はネフロンと呼ばれる。ヒトの腎臓は約100万のネフロンで構成される。

このネフロン各部における濾過、受動分泌、能動的分泌、再吸収などの作用により体液組成の恒常性が保たれている。腎臓が何等かの損傷を受けると、これらの作用が低下しないしは停止することがある。この様な腎臓の損傷の程度と型を評価するための各種の腎機能診断方法が考案されており、これら診断方法は同時に腎臓移植後の腎機能検査にも応用されている。

この様な腎機能診断方法の一つが核医学分野で頻用される動的腎機能イメージング法である。こ

の診断方法には従来I-131で標識されたオルトヨード馬尿酸（I-131-OIHと呼ばれる）が用いられていた。

I-131-OIHは腎臓内に投与されるとネフロンにおいて糸球体濾過及び尿細管への能動分泌を効率よく受ける。したがって、この放射能標識物質の位置と動きを体外からガンマシンチレーションカメラにより画像として検出し、解析することにより腎機能の本質を知ることができる。

I-131-OIHによる腎機能診断が非常に有用であると評価されているにもかかわらず、いくつかの明かな欠点が存在する。

まず第一に、主要放出ガンマ線のエネルギーが384keV（放出率81%）と高いためガンマシンチレーションカメラにより得られる画像の空間分解能が低くなる。このため腎臓内の細部構造が画像上不明瞭となり、この方法によつて得られる有用な情報量が制限される。

第二に、I-131はベータ線放出核種であり周囲の組織へ与える吸収線量が大きい。特にI-131-OIHに付随する遊離のI-131は甲状腺に蓄積しやすく、甲

状腺の吸収線量が無視し得なくなる。このためI-131-OIHの最大投与量は200〜300μCiに制限される。

この低い投与量はガンマシンチレーションカメラによる画像を得る場合にかなりのデータ収集時間を必要とせしめ、腎機能検査中に得られる連続画像の時間分解能を低下させる。

これらの欠点を解決した化合物として Alan R. Fritzbegerによりテクネチウム-99mで標識メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン（Tc-99m-MAG3）が報告された。（Fritzberg AR, et al. J. Nucl. Med. 27,111-116,1986）

Tc-99m-MAG3は、Fritzbergらにより発明され、Hoscoによりその調製方法が改良された（第8回 International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry 抄録（1990））。それによると、Tc-99m-MAG3はベンゾイルメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン、塩化第一スズ及び酒石酸ナトリウムを含む溶液または凍結乾燥品にTc-99m過テクネチウム酸ナトリウム溶液を加えた後、空気2mlを加え（過剰の塩化第一スズを酸化するため）、

さらに沸騰水浴中で約10分間加熱することにより調製される。

この様にして調製されたTc-99m-MAG3の体内動態（尿細管への能動分泌など）はI-131-OIHと同等であるといわれる。したがって、I-131-OIHによる腎機能診断から得られる情報と本質的に等価の情報がTc-99m-MAG3による腎機能診断から得られる。

さらに、Tc-99m-MAG3の標識核種であるTc-99mの放出ガンマ線のエネルギーは140keVと低く、ガンマシンチレーションカメラにより得られる画像の空間分解能はI-131-OIHのそれと比較して大幅に改良されたものとなる。また、Tc-99mの放出放射線はガンマ線のみであるため周囲組織へ与える吸収線量がI-131-OIHのそれと比較して大幅に低減される。このため最大投与量をI-131-OIHの約100倍とすることも可能である。この高い投与量はガンマシンチレーションカメラによる撮影時のデータ収集時間の大幅短縮を可能とし、結果として腎機能検査中に得られる連続画像の時間分解能を大幅に向上させる。

このようにTc-99m-NAG3はI-131-01Hの抱える問題を解決した化合物といえる。

【従来技術の問題点】

しかしながら、このTc-99m-NAG3も調製に加熱及び空気酸化を要するといった調製操作上の難点を併有するため、調製操作を行う術者（一般的には医師または放射線技師）への被曝線量の増大を併有。

この術者への被曝線量増大を回避する手段として既放射能調製剤として供給することが考えられる。このためには、輸送等に要する時間を考慮すると、通常使用者が使用時に調製する場合に比べ約10倍量の放射能を用いて調製する必要がある。

かつ、調製後使用者の手に渡るまで十分な放射化学的純度を保持するだけの安定性が要求される。さらに、腎機能検査においては、投与後早期の動態追跡が重要であり、検査薬剤の投与は急速な膀胱内投与が原則となるため、投与線量は少ない方がより好ましい。しかし、先に述べたNosceraの方法により調製されるTc-99m-NAG3は、標識時100

µCi以下のTc-99mを用いたときに限り標識後8時間以内の安定性が保証されるに留まる（第3回 International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistryより）。しかも、この時の線量が4µl以内の場合放射化学的純度が低下するため、標識時4µl以上の線量が要求されると報告されている。

このことから、Tc-99m-NAG3を既放射能調製剤として供給するには、より大量の放射能で調製可能で、かつ、標識後の安定性が保たれた新規調製方法の提供が必要となる。また、高い放射化学的純度がより少ない線量で、即ちより高濃度の放射能で、得られれば腎機能診断剤としてより好ましい剤型となる。

【問題点を解決するための手段】

本発明者らは先に述べた課題を解決するため、Tc-99m-NAG3の調製方法に種々検討を加えた結果、Fritzberg, Noscoらの方法で必須であった配位子NAG3の末端チオール基のベンゾイル保護基が必ずしも必須ではないことを見いだした。

また、Fritzberg, Noscoらの考え方に反し、タエン酸塩、酒石酸塩などの安易リガンドのない状態で大量の水溶性安定化剤を使用し、アルカリ条件下で沸騰水浴、オートクレーブなどを用いて加熱（90℃～140℃、好ましくは100℃～120℃）することにより、先の課題を解決できることを見だし、これらの知見に基づいて本発明を完成させるに至った。

本発明の要旨は、(1)配位子であるメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン（NAG3）、(2)水溶性還元剤及び(3)緩水溶性還元剤1モル当り70モル以上の水溶性安定化剤を含み、(4)pH 8～11に調整されていることを特徴とするTc-99m標識放射線診断剤調製用組成物にTc-99mを含有せしめ、その後加熱（90℃～140℃）することによりTc-99m既標識放射線診断剤を調製することに存する。

本発明に用いられる水溶性還元剤は、任意の薬剤学上許容される水溶性還元剤が使用されるが、好ましくは第一スズ塩が挙げられる。この第一スズ塩は、二価のスズが形成する塩であって、具体

的には例えば、塩素イオン、フッ素イオンなどのハロゲン陰イオン、硫酸イオン、硝酸イオンなどの複素無機酸残基イオン、酢酸イオン、タエン酸イオン、酒石酸イオン、などの有機酸残基イオンと形成する塩を言う。

また、本発明に用いられる水溶性安定化剤は、アスコルビン酸及びエリトリン糖ならびに薬学上許容し得るそれらの塩もしくはエステルからなる群から選ばれ、その添加量は、該水溶性還元剤1モル当り70モル以上であり、好ましくは100倍以上である。他方、本発明による安定化を期待する限りにおいては、その添加量に上限はないが、水溶性安定化剤の薬理効果あるいは毒性の発現が現われない量に押さえるのが望ましい。

本発明の実施において、Tc-99m標識放射線診断剤調製用の安定な組成物の剤型は、凍結乾燥組成物または単純な粉末混合物でもよく、さらにpH調整剤、塩化ナトリウムのごとき等張液剤、ベンジルアルコールのごとき保存剤を添加することも本

発明の実施をならねるものではない。

本発明は、最終的に安定なTc-99m既製放射性診断剤を提供することにある。これは、上記の該放射性診断剤製造用組成物をTc-99m含有過テクネチウム酸塩と接触させるか、または、まず該水溶性安定化剤をTc-99m含有過テクネチウム酸塩に溶解させ、次いでこれに該水溶性安定化剤を除いた該放射性診断剤製造用組成物と接触させることによって、得ることができる。

【実施例】

つぎに、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明する。

実施例1

Tc-99m既製放射性診断剤製造用組成物の製造

以下の操作は全て室温、アルゴン等の不活性ガス気流下、無菌的に行った。

無菌で発熱性物質を含まない水に室温、アルゴン等の不活性ガスを吹き込んで溶解懸濁を除去し

120℃、30分間加熱した。加熱終了後、水浴中で室温まで冷却し、目的とするTc-99m既製放射性診断剤であるTc-99m-KAG3を得た。種々の放射能（標置時 5～130mCi）の過テクネチウム酸塩（Tc-99m）生理食塩水溶液を用いることにより、種々の放射能濃度のTc-99m-KAG3を製造した。

実施例3

Tc-99m既製放射性診断剤（Tc-99m-KAG3）の分析手法

Tc-99m-KAG3の日常的な分析は、例えば東洋薬品株式会社から入手できるようなクロマトグラフィ用濾紙を用いて行うことができる。

濾紙に東洋薬品 No.518、展開溶媒にアセトニトリル：水＝70：30の混合液を使用したとき、実施例2に示した方法で製造されたTc-99m-KAG3に含まれる非結合Tc-99m過テクネチウム酸ナトリウムはRf0.9～1.0に展開され、Tc-99mスズコロイド及び遊離、加水分解された不溶性無機テクネチウム（Tc-99m）化学種（例えばTcO₂）は原点に留まっ

た。この水1000mlに、L-(+)-アスコルビン酸ナトリウムを溶解させ、次いでメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシン（KAG3）658mgを溶解させた。これに無水塩化第一スズ57mgを加えた後、水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを調整した。得られた水溶液を0.22μmのフィルターを通して0.5mlずつバイアルに充填した。用いるL-(+)-アスコルビン酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム溶液の量を増減することにより、種々のL-(+)-アスコルビン酸濃度（0～80mM）、種々のpH（7.5～11.0）の組成物を調製した。この場にして得られた組成物は水溶液のまま、ないしは凍結状態で保存してもよいが、凍結乾燥を行い凍結乾燥品として保存することも可能である。

実施例2

Tc-99m既製放射性診断剤の製造

実施例1で得た組成物0.5mlを、Tc-99mを過テクネチウム酸ナトリウムの形で含む生理食塩水1.5mlと混合し、よく攪拌した後、オートクレーブ中

た。これに対し目的物であるTc-99m-KAG3はRf0.4付近に展開された。さらに、原料のKAG3中の不純物とTc-99mから成る錯体ないしはTc-99m-(KAG3)₂と推定される化合物がRf0.25付近に展開された。

したがって、Tc-99m-KAG3の放射化学的精度は次式から求められる。

放射化学的精度（％）

$$= (Rf0.4 \text{ 付近のピークの放射能} / \text{濾紙上の総放射能}) \times 100$$

実施例4

Tc-99m既製放射性診断剤（Tc-99m-KAG3）の製造方法に関するpHの影響の解明

実施例1で得たTc-99m既製放射性診断剤製造用組成物のうち、pHが7.5、8.5、9.5、10.0、10.5、11.0（KAG3は2.5mM、アスコルビン酸は75mM、塩化第一スズは0.3mMに固定）のものについて、標置時 5mCiの過テクネチウム酸ナトリウム（Tc-99m）生理食塩水溶液を用いて実施例2に示した方法で

Tc-99m-MAG3を製造し、実施例3に示した方法で放射化学的純度の分析を行った。結果を表1に示す。

表1の結果は、中性よりアルカリ性側で放射化学的純度の高いTc-99m-MAG3の製造が可能であることを示している。また、この結果は同時にFritzberg, Moscoらの方法で必須であった配位子MAG3の末端チオール基のベンゾイル保護基がなくとも放射化学的純度の高いTc-99m-MAG3の製造が可能であることを示している。

表1. Tc-99m-MAG3の製造方法に関するpHの影響

pH	7.5	8.5	9.5
放射化学的純度(%)	88.4	90.3	98.5
pH	10.0	10.5	11.0
放射化学的純度(%)	95.3	95.9	97.1

表2. Tc-99m-MAG3の安定性に関するアスコルビン酸濃度の影響

Ascorbate/Sn ²⁺	0	17	67	133	267
製造直後 ^a	95.1	95.5	97.2	98.0	98.5
15hr振とう後 ^a	85.6	91.5	94.5	94.6	94.6

Ascorbate/Sn²⁺はアスコルビン酸と塩化第一スズとのモル比

^a: 数値は製造直後及び室温下15時間振とう後の放射化学的純度(%)

実施例6

Tc-99m-既製放射性診断剤(Tc-99m-MAG3)の製造方法に関する加熱の影響の評価

実施例1で得たTc-99m-既製放射性診断剤製造用組成物のうち、表3に示した検体番号1, 2, 3については既製時5mCiの過テクネチウム酸ナトリウム(Tc-99m)生理食塩水溶液を用いて実施例2に示

実施例5

Tc-99m-既製放射性診断剤(Tc-99m-MAG3)の安定性に関するアスコルビン酸濃度の影響の評価

実施例1で得たTc-99m-既製放射性診断剤製造用組成物のうち、アスコルビン酸濃度が0, 5, 20, 40, 80mM(MAG3は2.5mM, pHは10.5, 塩化第一スズは0.3mMに固定)のものについて、既製時130mCiの過テクネチウム酸ナトリウム(Tc-99m)生理食塩水溶液を用いて実施例2に示した方法でTc-99m-MAG3を製造した。製造直後及び室温下15時間振とう後に実施例3に示した方法で放射化学的純度の分析を行った。結果を次ページの表2に示す。

表2の結果は、水溶性還元剤である塩化第一スズに対してアスコルビン酸がモル比で70倍前後ないしそれより過剰に存在する条件下で、製造直後から長時間にわたり高い放射化学的純度を維持し得ることを示すものである。

なお、室温下15時間の振とうは、診断剤製造から使用者の手に届けられるまでの輸送状態を想定したものである。

した方法でTc-99m-MAG3を製造し、実施例3に示した方法で放射化学的純度の分析を行った。一方、表3に示した検体番号1', 2', 3'については既製時5mCiの過テクネチウム酸ナトリウム(Tc-99m)生理食塩水溶液を用いて、実施例2に示した方法とは異なり、組成物と放射能を混合、攪拌した後室温にて1時間静置することによりTc-99m-MAG3を製造し、実施例3に示した方法で放射化学的純度の分析を行った。結果を表4に示す。

表3. 加熱の影響の評価に用いた検体

検体番号	1及び1'	2及び2'	3及び3'
MAG3濃度	2.5	2.5	2.5
pH	10.5	9.5	10.5
塩化第一スズ濃度	0.3	0.3	0.3
アスコルビン酸濃度	0	75	75

(表中の濃度の単位は全てmM)

表4. Tc-99m-NAG3の製造方法に関する加熱の影響の評価

試体番号	加熱		
	1	2	3
放射化学的純度 (%)	95.1	96.5	95.9

試体番号	室温静置		
	1'	2'	3'
放射化学的純度 (%)	14.5	13.1	90.3

表4は、アスコルビン酸存在下、 $\text{pH} > 10$ では室温静置でも90%程度の放射化学的純度を達成できるが、より高い放射化学的純度を達成するためには加熱が必要であることを示している。

表5. Tc-99m-NAG3のラットにおける体内分布

臓器	投与15分後	投与1時間後
血液	2.70	0.25
肝臓	1.84	0.10
腎臓	14.65	0.82
胃	0.07	0.02
腸	5.12	5.74
尿	85.74	90.58

(表中の数値は投与総放射能に対する%)

[発明の効果]

以上述べたことから、腎臓動態診断剤として優れた性質を有するTc-99m-NAG3の製造が、その優れた性質を損なうことなく、配位子NAG3の末端チオール基のベンゾイル保護基がないメルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンからでも可能であり、かつ、水溶性薬元剤に対してモル比で70倍以上の

実施例7

Tc-99m高純度放射性診断剤 (Tc-99m-NAG3) の体内分布

実施例1で得たTc-99m高純度放射性診断剤製造用組成物のうち、NAG3濃度が2.5mM、塩化第一スズ濃度が0.17mM、アスコルビン酸濃度が85mM、 pH が10.5のものについて、標置時10mCiの過テクネチウム酸ナトリウム (Tc-99m) 生理食塩水溶液を用いて実施例2に示した方法でTc-99m-NAG3を製造した。

製造直後、実施例3に示した方法で放射化学的純度を分析し、放射化学的純度98.3%の結果を得た。

このTc-99m-NAG3の0.2mlずつを複数のSprague-Dawley系雌ラットに静脈内投与し、15分後及び1時間後に解剖して臓器を摘出し、各臓器中の放射能を測定した。結果を表5に示す。

表5から明かなように、本発明に例示された方法で製造されたTc-99m-NAG3は投与後速やかに腎臓を経て尿中に排泄され、腎臓動態診断剤としての優れた性質を保持していることが理解される。

水溶性安定化剤を用いても可能であり、さらに、水溶性安定化剤の大量使用により製造後長時間に渡る安定性の確保が可能となったことが理解されるであろう。本発明により、腎臓動態診断剤として優れた性質を有するTc-99m-NAG3の高放射能高純度製剤としての供給が可能となり、結果的に臨床現場における簡便な製剤操作が不要となるため、製剤操作に伴う労力（臨床医、放射線技師など）の被曝が軽減されることが容易に理解されるであろう。さらに本発明による製造方法は、最終的に供給可能な製剤の量を2mlないしはそれ以内とすることが可能であり、急速な静脈内投与が原則となる腎臓動態診断剤として、より好ましい剤型となるであろう。

特許出願人 日本メジフィジックス株式会社